

УДК 616.37-002: 616.233-002.

©Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ДИСБІОЗ ТОВСТО КИШКИ ЯК ЧИННИК ПОРУШЕНЬ В АНТИОКСИДАНТНОМУ СТАТУСІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІ ЛІКУВАННЯ

ДИСБІОЗ ТОВСТО КИШКИ ЯК ЧИННИК ПОРУШЕНЬ В АНТИОКСИДАНТНОМУ СТАТУСІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІ ЛІКУВАННЯ – Проаналізовано ефективність застосування біфіформу-комплексу та кардонату в лікуванні хворих на ХП у поєднанні із ХОЗЛ із наявним кишковим дисбіозом на показники системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ендотоксикозу та імунну резистентність. Дослідження показало, що прийом кардонату та біфіформу-комплексу у хворих на ХП в поєднанні із ХОЗЛ та кишковим дисбіозом призводить до більш позитивно динаміки досліджуваних показників.

ДИСБИОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ КАК ПРЕДИКТОР НАРУШЕНИЙ В АНТИОКСИДАНТНОМ СТАТУСЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ – Проанализирована эффективность применения бифиформа-комплекса и кардоната в лечении больных ХП в сочетании с ХОЗЛ и кишечным дисбиозом на показатели системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, эндотоксикоза и иммунную резистентность. Исследование показало, что приём кардоната и бифиформа у больных ХП в сочетании с ХОЗЛ на фоне кишечного дисбиоза приводит к более позитивной динамике исследуемых показателей.

THE INTESTINAL DYSBIOSIS AS A PREDICTOR FOR THE VIOLATIONS IN ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, WAYS OF TREATMENT OPTIMIZATION – The effectiveness of the Bifiform complex and the Cardonat in patients with chronic pancreatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease with intestinal dysbiosis on the indices of the lipid peroxidation system and antioxidant protection system, endotoxemia and immune resistance were studied. The Bifiform complex and the Cardonat in patients with CP in combination with COPD with intestinal dysbiosis intake results in more positive dynamics of the probed indices.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, перекисне окиснення ліпідів, ендотоксикоз, імунна резистентність, дисбіоз товсто кишки, кардонат, біфіформ-комплекс.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническое обструктивное заболевание легких, перекисное окисление липидов, эндотоксикоз, иммунная резистентность, дисбиоз толстой кишки, кардонат, бифиформ-комплекс.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, endotoxemia, immune resistance, intestinal dysbiosis, Cardonat, Bifiform complex.

ВСТУП Хронічний панкреатит (ХП) – розповсюджене захворювання у гастроентерологів, частота якого в світовій популяції коливається від 0,4 – 5 % [5, 9]. Поєднання ХП та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зустрічається досить часто. До загальнобіологічних механізмів розвитку цього поєднання можна віднести стрес-антистрес, оксиданти-антиоксиданти, протеоліз-антипротеоліз, участь цитокінів у якості показника імунно відповіді організму на пошкодження [6, 7].

Дисбіоз товсто кишки (ДБК) часто ускладнює ХП. При ХП неперетравлені рештки є харчовим середовищем для надмірного розмноження одних мікроорганізмів, внаслідок чого накопичуються специфічні речовини, які пригнічують ріст інших [4]. ДБК розглядають [2] як один із системних проявів при ХОЗЛ, велику роль у розвитку якого відводять безсистемному застосуванню антибіотиків. Розвиток ДБК призводить до порушення всмоктування вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, вітамінів, азоту, негативно впливає на ланки імунітету, сприяє накопиченню в організмі ендотоксинів, пов'язаних із життєдіяльністю умовно-патогенно (УПМ) та патогенно мікрофлори, молекул середньої маси. Це знижує антитоксичну функцію печінки [3, 7], що призводить до активізації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Дослідження антиоксидантного захисту (АОСЗ) при ХП (вміст цинку, селену, глутатіонпероксидази в плазмі та еритроцитах, вітамінів А та Е) виявило значне зниження рівнів селену, вітамінів А та Е, глутатіонпероксидази, ніж у здоровій популяції, на відміну від С-реактивного протеїну та міді, рівні яких значно перевищували аналогічні показники здорових осіб [7]. В основі патофізіологічної необоротної обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, що супроводжується значним підвищенням активності ПОЛ [1]. В умовах хронічної гіпоксемії у пацієнтів із ХП та ХОЗЛ активація ПОЛ може мати вторинний характер і відбувається на тлі виснаження резервів АОСЗ [7, 8].

Отже, за поєданого перебігу ХП та ХОЗЛ розвивається ДБК, який сприяє поглибленню синдрому ендотоксикації (ЕІ) та призводить до активізації процесів ПОЛ на тлі виснаження АОСЗ, тому базисний підхід у лікуванні потрібно доповнювати препаратами, дія яких спрямована на стимуляцію послаблених резервів організму та нормалізацію складу МБК.

Метою дослідження стало проаналізувати ефективність застосування комплексно терапії із включенням препарату “Кардонат” в поєднанні із синбіотиком “Біфіформ-комплекс” у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 47 амбулаторних хворих на ХП у поєднанні із ХОЗЛ у фазах стійко або нестійко ремісії. Вік хворих – 42–86 років, середній вік – 59±2,49. Серед пацієнтів – 22 жінок (46,8 %) і 25 чоловіків (53,2 %). Супутнє ХОЗЛ I ст. діагностовано в 15 осіб (31,9 %), ХОЗЛ II ст. – у 32 осіб (68,1 %). Діагнози ХП і ХОЗЛ верифікували згідно із загальноприйнятими критеріями. Тривалість захворювань – від 10 до 25 років, поєднання захворювань – від 1 до 10 років.

Для визначення змін у системах ПОЛ–АОСЗ та ендотоксикозу з'ясовували вміст малонового діальдегіду (МДА), супероксиддисмутази (СОД), церулоплазмину (ЦП), каталази та глутатіону відновленого (ГВ) у сироватці

крові та рівні середніх молекул – MCM1 та MCM2. Зміни в показниках гуморально ланки імунітету визначали за концентрацією сироваткових Ig основних класів (M, G, A) і рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Для оцінки МБК проводили бактеріологічне дослідження фекальних мас із кількісним визначенням колоній біфідо- і лактобактерій, E.coli, УПМ, гемолітичних та інших патологічних м/о (дріжджові грибки, стафілококи тощо) за Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вільшанською (1977) [3]. Група контролю – 20 здорових осіб.

Пацієнтів із ХП поділили на дві групи. Перша група (20 осіб) отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ) та кардонат по 1 капсулі тричі на день після їжі протягом місяця. Друга група (27 осіб) ЗЛ і кардонат по 1 капсулі тричі на день після їжі та біфіформ-комплекс по 1 таблетці двічі на добу під час або після їжі протягом 1 місяця.

ЗЛ включало регулятори моторики – спазмолітики та/або прокінетики, гастроцепін, блокатор H₂-гістамінових рецепторів або інгібітор протонно помпи, ферменти. ЗЛ ХОЗЛ включало інгаляційні β₂-агоністи та холінолітики, за необхідності – теофіліни й інгаляційні глюкокортикостероїди.

Кардонат (“Сперко”, Україна) містить L-карнітин, лізин та коферменти вітамінів B₁ (кокарбоксилаза), B₆ (піридоксаль-5-фосфат) та B₁₂ (кобамамід). L-карнітин – кофактор метаболізму жирних кислот у серці, печінці і скелетних м'язках. Сприяє повному окисненню у нормоокисних умовах, усуває токсичний вплив недоокиснених продуктів обміну при гіпоксії, зменшує інтенсивність ПОЛ у мітохондріях, підвищує ефективність антиоксидантів, стимулює клітинний імунітет. Лізин бере участь в синтезі карнітину, у всіх процесах асиміляції та росту, сприяє осифікації та росту кісткової тканини, стимулює мітоз клітин. Кокарбоксилаза регулює обмінні процеси в організмі, важливу роль відіграє в окисному декарбоксилюванні кетокислот, а також у пентозофосфатному циклі метаболізму глюкози. Піридоксаль-5-фосфат необхідний для функціонування центрально та периферично нервової системи. Кобамамід активує обмін вуглеводів, білків, ліпідів, бере участь в утворенні холіну, метіоніну, нуклеонової кислоти, стимулює функцію кісткового мозку.

Синбіотик “Біфіформ-комплекс” (“Ferrosan”, Данія) складається із пробіотичного (Bifidobacterium lactis (BB-12) – 1x10⁹ КУО, Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) –

1x10⁹ КУО та Lactobacillus acidophilus (LA-5) – 1x10⁹ КУО) і пребіотики (інулін – олігосахарид із кореня Cichorium intybus). Відомо, що BB-12, LGG та LA-5 виживають у кислому середовищі та персистують декілька днів в ШКТ людини. Колонізуючи слизову кишечнику, BB-12 і LGG призводять до феномену колонізаційно резистентності, конкурентного витіснення патогенних бактерій та пригнічення переміщення останніх у товстій кишці. Інулін посилює колонізаційну резистентність та відновлює здатність мікрофлори підтримувати всі види обміну речовин в організмі, особливо вуглеводний і ліпідний. Отже, комбінація інуліну та пробіотиків у одному синбіотику потенціують ефект та оптимізує процес лікування захворювань, пов'язаних із патологією ШКТ.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою показників систем ПОЛ-АОСЗ, EI, імунного статусу. Отримані результати обробляли статистично за допомогою ПК з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ У першій групі пацієнтів нормальний МБК виявлено у 7 осіб (35 %), порушення МБК різної глибини – у 13 (65 %): ДБК I ст. – у 8 (40 %), ДБК II ст. – у 3 (15 %) і ДБК III ст. – у 2 осіб (10 %). У другій групі нормальний МБК був у 6 пацієнтів (22,2 %), порушення МБК – у 21 (87,8 %): ДБК I ст. – у 11 (40,7 %), ДБК II ст. – у 7 (26,0 %), ДБК III ст. – у 3 осіб (11,0 %). Бактеріологічним дослідженням виявлено достовірне зниження в обох групах пацієнтів, порівняно з контролем, вмісту облігатної мікрофлори – біфідо- та лактобактерій, зміни в кількісному і якісному складі E.coli за рахунок зменшення форм із нормальними та збільшення форм із зміненими ферментативними властивостями та підвищення кількості УПМ (ентеро-, цитробактер та ін.) і патогенно флори (St. aureus, грибів роду Candida, гемолітичних мікроорганізмів). Глибше порушення виявлено в другій групі пацієнтів (табл. 1.)

Як видно із представлених у таблиці 2 даних, в обох групах пацієнтів до лікування спостерігались інтенсифікація процесів ПОЛ на тлі пригнічення ферментів АОСЗ, а саме різке підвищення вмісту МДА, зниження концентрації СОД, ГВ, каталази. Також спостерігалось виражене зростання концентрації ЦП, що може також слугувати критерієм активації ПОЛ та не-

Таблиця 1. Показники МБК у пацієнтів із ХП в поєднанні із ХОЗЛ

Показник МБК, КУО/г	Контроль (n=20)	Перша група (n=20)	Друга група (n=27)	p ₁	p ₂
Біфідобактері	(1,03±0,28) × 10 ⁹	(3,07±1,04) × 10 ⁷	(2,01±0,75) × 10 ⁶	<0,05	<0,05
Лактобактері	(1,05±0,19) × 10 ⁷	(2,93±1,20) × 10 ⁶	(6,72±3,87) × 10 ⁵	<0,05	<0,05
Загальне число E.coli	(4,25±0,87) × 10 ⁶	(8,10±2,88) × 10 ⁷	(4,24±1,46) × 10 ⁸	<0,05	<0,05
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	(1,12±0,20) × 10 ³	(3,94±2,42) × 10 ⁵	(5,59±2,13) × 10 ⁶	<0,05	<0,05
Золотистий стафілокок	(1,45±0,30) × 10 ²	(6,62±2,49) × 10 ³	(3,72±1,63) × 10 ⁴	<0,05	<0,05
Гриби Candida albicans	(1,04±0,22) × 10 ³	(1,51±0,54) × 10 ⁴	(7,80±3,77) × 10 ⁴	<0,05	<0,05
Гемолітичні м/о	(0,33±0,10) × 10 ²	(7,15±4,97) × 10 ²	(1,68±0,68) × 10 ³	<0,05	<0,05
УПМ (палички, коки)	(7,60±1,51) × 10 ²	(1,47±0,99) × 10 ⁶	(8,64±3,96) × 10 ⁶	<0,05	<0,05
Ступінь ДБК	0	1,05±0,25	1,26±0,18		

Примітки: 1. p₁ – різниця між параметрами в першій групі хворих і групою контролю; 2. p₂ – різниця між параметрами в другій групі хворих і групою контролю.

Таблиця 2. Показники систем ПОЛ–АОСЗ, ендотоксикозу та гуморально ланки імунітету в групах пацієнтів із ХП у поєднанні з ХОЗЛ та х динаміка під впливом різних програм корекції

Показник	Група контролю (n=20)	Пацієнти із ХП у поєднанні із ХОЗЛ				P ₁	P ₂	P ₃
		перша група (n=20)		друга група (n=27)				
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування			
МДА, мкмоль/л	2,81±0,095	5,72±0,16**	4,93±0,13*	5,71±0,15**	4,59±0,09*	<0,05	<0,05	<0,05
ГВ, мкмоль/л	60,51±2,13	54,56±1,54**	58,65±0,63*	54,10±1,84**	61,37±1,22*	>0,05	>0,05	<0,05
СОД, ум.од.	62,15±2,85	42,79±1,10**	46,94±1,03*	42,03±1,58**	50,20±1,27*	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, %	17,48±0,87	14,43±0,39**	16,29±0,32*	14,80±0,50**	16,53±0,22*	>0,05	>0,05	>0,05
Церуло-плазмін, мг/л	245,60±2,61	318,74±12,57**	278,24±8,43*	332,22±11,66**	269,63±4,64*	<0,05	<0,05	>0,05
EI, %	27,25±1,22	55,00±2,33**	38,94±1,14*	58,28±2,30**	37,50±1,24*	<0,05	<0,05	>0,05
СМ, ум.од., при 254 нм	334,11±2,64	480,62±26,01**	399,71±13,77*	470,30±25,13**	366,30±8,81*	<0,05	<0,05	<0,05
СМ, ум.од., при 280 нм	147,53±1,23	223,12±10,19**	174,41±3,69*	238,30±13,01**	163,33±4,10*	<0,05	<0,05	<0,05
Ig G, г/л	10,31±0,17	9,58±0,26**	9,99±0,13	9,69±0,29	10,31±0,11*	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1,83±0,09	1,35±0,09**	1,53±0,04	1,42±0,11**	1,70±0,05*	<0,05	>0,05	<0,05
Ig M, г/л	1,46±0,08	2,63±0,13**	2,15±0,06*	2,47±0,12**	1,98±0,06*	<0,05	<0,05	<0,05
ЦІК, ум.од.	65,35±1,26	201,74±12,5**	143,21±6,72*	213,74±19,10**	122,59±10,02*	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки: 1. * – параметри достовірні стосовно параметрів до лікування; 2. ** – параметри достовірні стосовно групи контролю; 3. p₁ – достовірність параметрів першо групи пацієнтів після лікування стосовно параметрів контролю; 4. p₂ – достовірність параметрів другої групи пацієнтів після лікування стосовно параметрів контролю; 5. p₃ – достовірність параметрів другої групи пацієнтів після лікування стосовно параметрів першо групи пацієнтів після лікування.

спроможності АОСЗ забезпечити нейтралізацію надлишку вільних радикалів. Спостерігалось також підвищення ступеня EI, маркери яко були різко підвищені. В імунному статусі виявлена дисімуноглобулінемія із достовірним зниженням Ig G та Ig A та підвищенням рівня Ig M, що свідчить про дисбаланс у роботі клітинно ланки імунітету із формуванням вторинного імунodefіциту. Рівень ЦІК був також різко підвищеним, що свідчить про наявність торпідного запального процесу при поєднанні ХП і ХОЗЛ навіть у фазі ремісії.

У динаміці лікування під впливом обох програм корекції спостерігалась достовірно позитивна динаміка усіх досліджуваних показників, однак слід відмітити достовірно більш позитивні зрушення в системах ПОЛ–АОСЗ, EI та імунно резистентності під впливом II програми корекції.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на ХП в поєднанні із ХОЗЛ формується кишковий дисбіоз, який поглиблює наявні порушення у системах ПОЛ–АОСЗ, підвищує ступінь ендогенно інтоксикації, порушує імунну резистентність.

2. В обстежуваних хворих ДБК виникав за рахунок зниження росту цукролітично флори – біфідо- і лактобактерій, підвищення росту E.coli зі зміненими ферментативними властивостями, інших УГМ та патогенно флори.

3. Встановлено вищу ефективність комплексного лікування ХП у поєднанні із ХОЗЛ і включенням синбіотика “Біфіформ-комплекс” і метаболічного препарату “Кардонат” за елімінацією порушень у системах ПОЛ–АОСЗ, синдрому EI, імунно резистентності порівняно із комплексним лікуванням із включенням лише кардонату.

У перспективі подальших досліджень вважаємо за доцільне вивчення ефективності у хворих на ХП в поєднанні із ХОЗЛ застосовувати комплексну

терапію із включенням біфіформу-комплексу і кардонату щодо впливу на інші трофологічні розлади, зокрема анемічний синдром, остеодefіцит і т.д.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Лінніченко О. Р. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного обструктивного бронхіту, сполученого із дисбіозом кишечника: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 “Внутрішні хвороби” / О. Р. Лінніченко. – Луганськ, 2004. – 20 с.
- Масік Н. П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н. П. Масік // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 4. – С. 118–123.
- Масік Н. П. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н. П. Масік // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 17–21.
- Скрыпник И. Н. Роль нарушенной микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Ліки Укра ни. – 2009. – № 6 (132). – С. 65–71.
- Філіпов Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту (огляд літератури) / Ю. О. Філіпов, О. О. Крилова // Журнал АМН Укра ни. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 651–664.
- Христинич Т. Н. Хронический панкреатит в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких: метаболические проявления / Т. Н. Христинич // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 2. – С. 92–96.
- Stevens T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 2256–2270.
- Carnitine profile in pancreatic enzyme supplemented patients with chronic pancreatitis / M. Figler, G. C. Talian, J. Bene [et al.] // Pancreatol. – 2007. – Vol. 7. – P. 269.
- Kocher H. M. Chronic pancreatitis / H. M. Kocher // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 77, №5. – P. 661–666.

Отримано 13.10.11